Imipénème-Cilastatine Labatec® i.v.

Composition

Principes actifs: Imipenemum anhydricum ut Imipenemum monohydricum, Cilastatinum ut Cilastatinum natricum.

Excipient: Natrii hydrogenocarbonas.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Praeparatio sicca: Imipenemum anhydricum 500 mg ut Imipenemum monohydricum, Cilastatinum 500 mg ut Cilastatinum natricum pro vitro.

Indications/Possibilités d'emploi

Imipénème-Cilastatine Labatec convient au traitement d'infections sévères polymicrobiennes et mixtes, aérobies et anaérobies, de même qu'au traitement initial d'infections, avant l'identification des germes responsables.

Imipénème-Cilastatine Labatec est indiqué pour le traitement des infections ci-après, à condition qu'elles soient dues à des micro-organismes sensibles:

infections intra-abdominales,
infections des voies respiratoires inférieures,
infections gynécologiques,
septicémies,
infections de l'appareil urogénital,
infections osseuses et articulaires,
infections de la peau et des parties molles,
endocardites.

Imipénème-Cilastatine Labatec est indiqué pour le traitement des infections mixtes provoquées par des souches sensibles de bactéries aérobies et anaérobies.

Imipénème-Cilastatine Labatec ne convient pas au traitement de la méningite.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques, en particulier les recommandations d'emploi destinées à empêcher l'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Les recommandations posologiques d'Imipénème-Cilastatine Labatec indiquent les doses d'Imipénème devant être administrées. La cilastatine est présente en quantités identiques. La posologie quotidienne et la forme galénique devraient être établies en fonction du type et de la
gravité de l'infection. Les doses doivent être réparties de façon régulière tout en tenant compte de la sensibilité du ou des germe(s) responsable(s), de la fonction rénale et du poids corporel. Les doses indiquées se basent sur un poids corporel de 70 kg.

Posologie chez l'adulte

La plupart des infections répondent à une dose journalière de 1–2 g, répartie en 3 à 4 perfusions (voir tableau 1). Pour le traitement d'infections de gravité moyenne, il est également possible d'administrer une dose de 1 g 2 fois par jour.

Lorsqu'il s'agit d'infections dues à des germes moins sensibles, la dose journalière d'Imipénème-Cilastatine Labatec peut être portée à 4 g, sans toutefois dépasser 50 mg/kg/jour.

L'administration de la dose de 250 mg ou de la dose de 500 mg d'Imipénème-Cilastatine Labatec doit s'effectuer par perfusion intraveineuse administrée en l'espace de 20 à 30 minutes. La perfusion d'une dose de 1000 mg doit durer 40 à 60 minutes. Chez les patients souffrant de nausées au cours de la perfusion, ralentir le débit du goutte-à-goutte.

Tableau 1

Posologie d'Imipénème-Cilastatine Labatec chez l'adulte

Gravité de l'infection	Dose (mg d'Imipenème)	Intervalle entre les doses	Dose journalière totale
Légère	250 mg i.v.	6 heures	1 g
Moyenne	500 mg i.v. 1000 mg i.v.	8 heures 12 heures	1,5 g 2 g
Sévères – très sensible	500 mg i.v.	6 heures	2 g
Sévère et/ou Risque mortel due à des germes moins sensibles (surtout certaines souches de Ps. aeruginosa)	1000 mg i.v. 1000 mg i.v.	8 heures 6 heures	3 g 4 g

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose journalière maximale de 50 mg/kg/jour ou 4 g/jour, le dosage le plus faible devant être choisi. Au cours de deux petites études, 7 patients porteurs d'une fibrose cystique mais dont la fonction rénale était normale ont été traités avec des doses journalières de 90 mg/kg/jour d'Imipénème/cilastatine sodique, réparties en plusieurs doses unitaires. La dose totale journalière de 4 g n'a pas été dépassée. En raison du faible nombre de patients, aucune conclusion relative à la tolérance et à l'efficacité du traitement chez ces patients ne peut être tirée.

Imipénème/cilastatine sodique a été administré avec succès comme monothérapie en cas d'infections suspectées ou confirmées telles que l'état septique chez des cancéreux présentant une neutropénie.

Posologie chez des patients souffrant d'insuffisance rénale

Les doses seront déterminées en fonction de la sévérité de l'infection, comme pour les patients dont la fonction rénale est normale.
Les doses maximales d'Imipénème-Cilastatine Labatec destinées aux patients souffrant d'une insuffisance rénale de degrés divers sont indiquées sur le tableau 2. Les doses préconisées se basent sur un poids corporel de 70 kg. Il convient de réduire les doses chez les patients pesant moins.

Tableau 2
Doses maximales d'Imipénème-Cilastatine Labatec compte tenu de la fonction rénale

Fonction rénale (clairance de la créatinine) maximale ml/min/1,73 m²	Dose (mg)	Intervalle d'administration (en heures)	Dose journalière (g)*
Insuffisance légère 31–70	500	6–8	1,5–2
Insuffisance Moyenne 21–30	500	8–12	1,0–1,5
Insuffisance grave** 0–20	250–500	12	0,5–1,0

* La posologie la plus élevée doit être réservée aux infections dues à des germes moins sensibles.

** Les patients dont la clairance de la créatinine est de 6–20 ml/min/1,73 m² devraient recevoir toutes les 12 heures une dose de 250 mg (ou 3,5 mg/kg – administrer si possible la dose la plus faible). Lorsque ces patients reçoivent 500 mg toutes les 12 heures, le risque d'accès convulsif est plus élevé.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe au-dessous de 5 ml/min/1,73 m², la poursuite du traitement par Imipénème-Cilastatine Labatec exige une hémodialyse dans les 48 heures.

L'Imipénème ainsi que la cilastatine sont éliminés de la circulation par hémodialyse. Imipénème-Cilastatine Labatec doit être administré aux patients après l'hémodialyse, puis à des intervalles de 12 heures, comptés à partir de la fin de l'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux ayant des affections du SNC dans leur anamnèse, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Un traitement par Imipénème-Cilastatine Labatec chez des patients sous dialyse ne devrait être instauré que si l'avantage thérapeutique est supérieur au risque potentiel encouru (voir sous «Mises en garde et précautions»).

On ne dispose actuellement pas d'essais suffisants permettant de recommander l'emploi d'Imipénème-Cilastatine Labatec chez des patients sous dialyse péritonéale.

Le statut rénal des patients âgés ne peut être établi de manière exacte par le dosage sanguin seul de l'urée ou de la créatinine.
Pour ces patients, il est recommandé de déterminer la posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

Posologie pour les enfants

Le schéma posologique recommandé pour les enfants et les enfants en bas âge est le suivant:

a) Enfants de plus de 40 kg de poids corporel: adopter les doses pour adultes. Les doses ne doivent toutefois pas dépasser 50 mg/kg/jour.

b) Enfants et enfants en bas âge de moins de 40 kg de poids corporel: administrer des doses uniques de 15 mg/kg à des intervalles de 6 heures. La dose journalière totale ne doit pas dépasser 2 g.

Pour les enfants de moins de 3 mois ou pour les enfants dont la fonction rénale est réduite (créatinine sérique supérieure à 177 µmol/l), les données cliniques sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander une posologie.

Imipénème-Cilastatine Labatec n'est pas recommandé pour le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne une méningite, il convient de faire appel à un antibiotique approprié. Imipénème-Cilastatine Labatec peut être administré à des enfants présentant un état septique si l'on a pu éliminer tout soupçon de méningite.

Contre-indications

Imipénème-Cilastatine Labatec est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

Mises en garde et précautions

Emploi chez les enfants

Les données cliniques sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander l'emploi d'Imipénème-Cilastatine Labatec chez des enfants de moins de 3 mois ou chez des enfants qui présentent une fonction rénale réduite (créatinine sérique supérieure à 177 µmol/l).

Système nerveux central

Comme c'est le cas lors de l'administration d'autres antibiotiques bêtalactames, des cas de myoclonie, de confusion mentale ou de convulsions ont été rapportés. Ces cas sont survenus en général chez des patients ayant souffert dans le passé de troubles du SNC (p.ex. traumatismes cérébraux ou antécédents de convulsions dans l'anamnèse) et chez ceux présentant simultanément une insuffisance rénale, exposés à un risque d'accumulation. Pour le traitement de ces patients, il est particulièrement important de s'en tenir au schéma posologique préconisé (voir directives pour les patients souffrant d'insuffisance rénale).
Les patients ayant une anamnèse de crises épileptiques doivent poursuivre leur traitement d'anticonvulsivants.
Lorsque surviennent des tremblements d'origine focale, une myoclonie ou des convulsions, les patients concernés devront être soumis à un traitement avec des anticonvulsivants. En cas de persistance des symptômes du SNC, il faudra réduire les doses d'Imipénème-Cilastatine Labatec ou interrompre l'administration.

Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 5 ml/min/1,73 m² ne devraient pas être traités par Imipénème-Cilastatine Labatec, tant qu'une hémodialyse n'est pas instaurée dans les 48 heures. Imipénème-Cilastatine Labatec est recommandé uniquement si les avantages l'emportent sur le risque accru de convulsions.

Les données cliniques et les examens de laboratoire témoignent de la possibilité de voir survenir une allergie croisée partielle entre Imipénème/cilastatine sodique et d'autres antibiotiques bêtalactames, la pénicilline et les céphalosporines.

Des réactions graves (y compris une anaphylaxie) ont été signalées au sujet de la plupart des antibiotiques bêtalactames.

Avant d'utiliser Imipénème-Cilastatine Labatec, il faudra se renseigner sur l'existence dans les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques bêtalactames. Si des réactions allergiques surviennent durant le traitement par Imipénème-Cilastatine Labatec, la médication doit être interrompue et les mesures correspondantes appliquées.

Comme pour d'autres antibiotiques, en cas d'administration de longue durée, il importe de contrôler régulièrement les fonctions rénale et hépatique ainsi que le système hématologique.

Des rapports de cas publiés ont montré que la co-administration de carbapénèmes (dont l'imipénem) chez des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des concentrations d'acide valproïque. Suite à cette interaction, les concentrations d'acide valproïque peuvent baisser au-dessous du seuil thérapeutique et le risque de «breakthrough seizures» (crises convulsives malgré le traitement) peut donc être accru. Il est possible qu'une augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique ne suffise pas pour compenser efficacement cette interaction. D'une manière générale, l'utilisation concomitante d'imipénem et d'acide valproïque/de divalproex sodique n'est pas recommandée. Chez les patients dont les crises convulsives sont bien contrôlées par l'acide valproïque ou le divalproex sodique, on considérera pour le traitement d'infections l'utilisation d'autres antibiotiques que les carbapénèmes. Si l'utilisation d'Imipénème-Cilastatine Labatec est tout de même nécessaire, on considérera l'administration d'un traitement anticonvulsivant supplémentaire (voir «Interactions»).

La colite pseudomembraneuse a été observée pratiquement avec tous les antibiotiques. Elle peut être bénigne, mais aussi menacer le pronostic vital. Chez les patients présentant une anamnèse de maladies gastro-intestinales, en particulier de colite, il convient donc d'administrer les antibiotiques avec prudence. Lors de l'apparition de diarrhée chez un patient sous traitement antibiotique, il est important d'évoquer le diagnostic de colite pseudomembraneuse. Certaines investigations laissent supposer que l'une des causes principales de colite survenant au cours d'une thérapie d'antibiotiques est la présence de toxines provenant de Clostridium difficile. D'autres causes doivent également être prises en considération. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans ce cas.

Comme avec tous les antibiotiques, on peut observer, lors d'un traitement de longue durée, une multiplication de germes insensibles et de champignons. Lors de la survenue de telles surinfections, il faut immédiatement mettre en oeuvre une thérapie adéquate.

Interactions

Probénécide

Lors de l'administration simultanée d'Imipénème/cilastatine sodique et de probénécide, on a constaté des élévations minimales des taux plasmatiques et de la demi-vie d'élimination de l'Imipénème. L'activité retrouvée dans l'urine de l'Imipénème intact a diminué de près de 60% lorsque Imipénème/cilastatine sodique a été administré en même temps que le probénécide.
En cas d'administration concomitante d'Imipénème/cilastatine sodique et de probénécide, le taux plasmatique et la demi-vie d'élimination de la cilastatine sont doublés, sans toutefois influencer la récupération de la cilastatine dans l'urine.

Ganciclovir

En cas d'administration simultanée d'Imipénème/cilastatine sodique et de Ganciclovir, on a pu observer chez quelques patients des convulsions. Pour cette raison, Imipénème-Cilastatine Labatec ne devrait être administré en même temps que le ganciclovir que si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru.

Acide valproïque

Des rapports de cas publiés ont montré que la co-administration de carbapénèmes (dont l'imipénem) chez des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des concentrations d'acide valproïque. Suite à cette interaction, les concentrations d'acide valproïque peuvent baisser au-dessous du seuil thérapeutique et le risque de «breakthrough seizures» (crises convulsives malgré le traitement) peut donc être accru. Bien que le mécanisme de cette interaction ne soit pas connu, des données d'études *in vitro* et d'études chez l'animal suggèrent que les carbapénèmes pourraient inhiber l'hydrolyse inverse du métabolite glucuro-conjugué de l'acide valproïque (VPA-g) en acide valproïque et abaisser de ce fait les concentrations sériques d'acide valproïque (voir «Mises en garde et précautions»).

Après la mise sur le marché, une diminution des taux sériques d'acide valproïque a été rapportée en cas d'administration concomitante de carbapénème. Dans certains cas on a pu observer des attaques épileptiques. En cas d'administration concomitante d'Imipénème et d'acide valproïque, il convient d'envisager une surveillance des taux sériques d'acide valproïque.

Grossesse/Allaitement

L'utilisation d'Imipénème/cilastatine sodique chez la femme enceinte n'a pas été examinée. Pour cette raison, Imipénème-Cilastatine Labatec ne devrait être administré au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité impérieuse et d'absence d'alternative thérapeutique.

L'Imipénème est excrété dans le lait maternel. Si l'emploi d'Imipénème-Cilastatine Labatec est considéré comme indispensable, la patiente devra cesser d'allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Quelques effets indésirables associés à ce produit peuvent chez quelques patients limiter la capacité de réaction ou l'utilisation de machines (voir sous «Effets indésirables»).

Effets indésirables

Les effets indésirables exigent rarement l'arrêt du traitement, car ils sont en général bénins et transitoires. Les effets indésirables sévères sont rares. Les effets indésirables les plus fréquents survenus après une injection intraveineuse étaient des réactions locales.

Les effets indésirables ci-après ont été observés durant les études cliniques ou proviennent de rapports de post-marketing:

Très fréquents (>1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), occasionnels (≥1/1'000, <1/100), rares (≥1/10'000, <1/1'000), très rares (<1/10'000) et cas isolés.

Infections et infestations

Rares: candidiase.

Troubles du système immunitaire

Rares: réactions anaphylactiques.

Troubles psychiques

Occasionnels: troubles psychiques, y compris hallucinations, confusion mentale.

Troubles du système nerveux

Occasionnels: activité myoclonique, crises (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Rares: perturbations du goût, paresthésie, encéphalopathie.

Troubles fonctionnels de l'oreille et de l'oreille interne

Rares: surdité.

Troubles fonctionnels des vaisseaux

Fréquents: phlébite ou thrombophlébite.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: nausées, vomissements, diarrhée.

Rares: colite pseudomembraneuse, colite hémorragique, gastro-entérite, douleurs du bas-ventre, glossite, douleurs laryngées, sialorrhée, taches sur les dents et la langue.

Troubles fonctionnels du foie et de la vésicule biliaire

Rares: hépatite, défaillance hépatique.

Très rares: hépatite fulminante.

Troubles fonctionnels de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: éruption cutanée.

Occasionnels: érythème, prurit, urticaire.

Rares: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse toxique, dermatite exfoliante, œdème du visage.

Troubles fonctionnels des reins et des voies urinaires efférentes

Rares: oligurie/anurie, polyurie, insuffisance rénale aiguë, coloration rouge de l'urine (bénigne, à ne pas confondre avec une hématurie).

Troubles généraux et réactions au site d'application

Occasionnels: douleurs locales et induration, fièvre, y compris état fébrile d'origine médicamenteuse.

Examens

Fréquents: éosinophilie, augmentation des transaminases sériques, augmentation de la phosphatase alcaline.

Occasionnels: thrombocytose, test de Coombs direct positif, augmentation du taux sanguin d'azote uréique, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l'hémoglobine, pancytopénie, prolongement du temps de prothrombine, augmentation de la bilirubine sérique, augmentation de la créatinine sérique.

Rares: agranulocytose.

Patients granulocytopéniques

Les nausées et/ou vomissements d'origine médicamenteuse semblent être plus fréquents sous traitement avec Imipénème/cilastatine sodique chez les patients granulocytopéniques que chez les patients sans granulocytopénie.

Surdosage

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par Imipénème/cilastatine sodique.
L'Imipénème/cilastatine peut être éliminé par hémodialyse; il n'existe aucune donnée sur l'emploi de l'hémodialyse pour le traitement d'un surdosage.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01DH51

Imipénème-Cilastatine Labatec (Imipénème/cilastatine sodique) est un antibiotique bêtalactame destiné à l'administration parentérale. Imipénème-Cilastatine Labatec comporte deux composantes: (1) l'Imipénème, le premier médicament d'une nouvelle classe d'antibiotiques bêtalactames, appelées thiénamycines, et (2) la cilastatine sodique, un inhibiteur enzymatique spécifique bloquant le métabolisme de l'Imipénème dans les reins et augmentant significativement de ce fait la concentration de l'Imipénème inchangé dans le tractus urinaire. L'Imipénème et la cilastatine sodique existent en parts pondérales égales dans Imipénème-Cilastatine Labatec.

La cilastatine sodique est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déhydropeptidase I, l'enzyme rénale qui métabolise et inactive l'Imipénème. Elle est dépourvue de toute action antibactérienne propre et n'affecte pas l'action antibactérienne de l'Imipénème.

Microbiologie

Imipénème/cilastatine sodique est un inhibiteur de la synthèse pariétale bactérienne et exerce un effet bactéricide sur des micro-organismes pathogènes, indépendamment de leur type, qu'ils soient Gram-positifs, Gram-négatifs, aérobies ou anaérobies.

En raison de sa résistance contre la dégradation par les bêtalactames bactériennes, Imipénème/cilastatine sodique combat de façon efficace un pourcentage important de micro-organismes, tels que Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp. et Enterobacter spp., résistants contre la plupart des antibiotiques bêtalactames.

Spectre antibactérien

Les espèces contre lesquelles Imipénème/cilastatine sodique s'est en général avéré efficace in vitro sont les suivantes:

Germes	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) µg/ml Nombre des g. isolés	Fourchette des CMI	CMI90 moyennes
Aérobies Gram-négatifs			
Acinetobacter baumannii	219	0,06–>32	32
Aeromonas hydrophila	83	0,06–32	2
Citrobacter freundii	210	0,12–16	1
Enterobacter aerogenes	204	0,12–16	2
Enterobacter cloacae	238	0,06–2	0,5
Escherichia coli	258	0,03–0,5	0,25
Escherichia coli ESBL –	239	0,03–0,5	0,25

Escherichia coli ESBL +	19	0,12–0,5	0,25
Haemophilus influenzae	214	≤0,015–1	0,5
Haemophilus parainfluenza	132	≤0,015–1	0,5
Klebsiella oxytoca	236	0,06–2	0,5
Klebsiella pneumoniae	236	0,03–4	0,5
Klebsiella pneumoniae EBSL –	207	0,03–4	0,5
Klebsiella pneumoniae EBSL +	29	0,06–1	0,5
Moraxella catarrhalis	222	≤0,015 –0,12	0,06
Morganella morganii	211	0,25–4	4
Neisseria gonorrhoeae	32	0,015–1	0,25
Proteus mirabilis	240	0,12–4	2
Proteus vulgaris	191	0,06–4	2
Providencia rettgeri précédemment Proteus rettgeri	75	0,25–4	2
Providencia stuartii	102	0,25–4	2
Pseudomonas aeruginosa	242	0,12–>32	16
Salmonella spp.	205	0,25–1	0,25
Serratia marcescens	225	0,25–4	2
Shigella spp.	106	0,03–1	0,25

* Stenotrophomonas maltophilia (précédemment *Xanthomonas maltophilia*, précédemment *Pseudomonas maltophilia*) et certaines souches de Burkholderia cepacia (précédemment *Pseudomonas cepacia*) sont en général insensibles à Imipénème/cilastatine.

Germes	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) µg/ml Nombre des g. isolés	Fourchette des CMI	CMI90 moyennes
Aérobies Gram-positifs			
Enterococcus faecalis	242	≤0,015 –>32	2
Staphylococcus aureus (SASM)	256	≤0,015 –>32	2
Staphylococcus epidermidis (SESM)	145	≤0,015–0,12	≤0,015
Staphylococcus saprophyticus	118	≤0,015 –16	0,06
Streptococcus Groupe A (S. pyogenes)	227	≤0,015 –0,06	≤0,015
Streptococcus Groupe B (S. agalactiae)	232	≤0,015 –0,03	0,03
Streptococcus pneumoniae – (tous)	226	≤0,015 –1	0,06
Streptococcus pneumoniae – Pen R[1]	32	≤0,015 –1	0,5
Streptococcus pneumoniae – Pen S	194	≤0,015 – 0,03	≤0,015

[1] Y compris isolats résistants ou de sensibilité intermédiaire à la pénicilline.

Certains staphylocoques résistants à la méthicilline et certains streptocoques du groupe D sont insensibles à Imipénème/cilastatine.

Germes	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) µg/ml Nombre des g. isolés	Fourchette des CMI	CMI90 moyennes
Anaérobies Gram-négatifs			
Bacteroides capilosus	1	0,06–0,06	NA
Bacteroides distasonis	2	0,5–1	NA
Bacteroides eggerthii	4	0,25–1	NA
Bacteroides fragilis	139	0,03–2	1
Bacteroides stercoris	1	0,12–0,12	NA
Bacteroides thetaiotaomicron	10	0,12–0,5	0,25
Bacteroides uniformis	11	0,12–2	1
Bacteroides vulgatus	3	0,03–0,06	NA
Fusobacterium spp.	29	≤0,015–4	4
Fusobacterium mortiferum	1	2–2	NA
Fusobacterium necrophorum	15	0,03–0,12	0,12
Fusobacterium nucleatum	7	≤0,015–0,5	NA
Fusobacterium varium	5	≤0,015–2	NA
Porphyromonas asaccharolytica	12	≤0,015–0,06	0,06
Prevotella spp.	5	0,03–0,5	NA
Prevotella bivia	25	≤0,015–0,5	0,06
Prevotella buccae	9	0,06–0,12	NA
Prevotella corporis	1	0,03–0,03	NA
Prevotella denticola	3	0,03–0,5	NA
Prevotella disiens	1	0,03–0,03	NA
Prevotella intermedia	8	≤0,015–0,12	NA
Prevotella loescheii	6	≤0,015–0,5	NA
Prevotella me	12	0,03–16	16

laninogenica			
Prevotella oralis group	4	0,06–0,5	NA
Prevotella oris	2	0,25–0,5	NA
Anaérobies Gram-positifs			
Clostridium perfringens	137	≤0,015–1	0,25
Eubacterium lentum	22	0,5–1	1
Peptostreptococcus spp.	5	≤0,015–1	NA
Peptostreptococcus anaerobius	17	≤0,015–2	1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	16	≤0,015–4	0,12
Peptostreptococcus indolicus	2	≤0,015–≤0,015	NA
Peptostreptococcus magnus	36	≤0,015–0,25	0,12
Peptostreptococcus micros	16	0,03–0,12	0,12
Peptostreptococcus prevotii	16	≤0,015–1	1

Examen de sensibilité

Sur la base des concentrations sanguines d'Imipénème obtenues chez l'homme, des critères de sensibilité ont été établis pour la méthode de disques imprégnés d'Imipénème. Les paramètres ci-après sont recommandés et peuvent être appliqués selon le procédé modifié de Kirby-Bauer (d'après le «Clinical Laboratory and Standards Institute», CLSI):

Test de sensibilité

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anciennement NCCLS) - Méthodes d'évaluation de la sensibilité

Tests de la sensibilité

Dans la mesure où ils sont disponibles, les résultats des tests *in vitro* de la sensibilité devraient être mis à la disposition du médecin sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des germes pathogènes responsables d'infections nosocomiales ou d'infections extra-hospitalières. Ces rapports devraient aider le médecin à choisir la substance antimicrobienne la plus efficace.

Tests de dilution

Pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique, on utilise des méthodes quantitatives. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité de bactéries aux substances antimicrobiennes examinées. Les valeurs de CMI doivent être déterminées à l'aide d'une méthode standard. Les méthodes standard reposent sur un test de dilution[a] (en bouillon de culture ou en milieu d'agar) ou sur des tests équivalents avec des concentrations standard d'inoculum et des concentrations standards de poudre d'imipenème. Les CMI doivent être interprétées conformément aux critères présentés dans le tableau 3.

Tests de diffusion

Des méthodes quantitatives reposant sur la mesure des diamètres de zones fournissent également des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux agents antibactériens. Une de ces méthodes standard[b] – avec des disques de papier imprégnés de 10 µg d'imipenème pour examiner la sensibilité des micro-organismes à l'imipenème – nécessite l'utilisation de concentrations standard d'inoculum. Les critères d'interprétation de la diffusion sur de tels disques sont présentés dans le tableau 3.

Méthodes anaérobies

La sensibilité de germes anaérobies à l'imipenème peut être déterminée sous forme de CMI à l'aide d'une méthode de test standard[c, d]. Les CMI obtenues doivent être interprétées conformément aux critères présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Critères CLSI pour l'interprétation de la sensibilité à l'imipenèm

Pathogène	**Test de dilution (CMI en µg/ml)**		**Test de diffusion sur disques (diamètre de zone en mm)**			
	S	I	R	S	I	R
Germes aérobies, germes anaérobies facultatifs (autres que Streptococcus spp. ou Haemophilus spp.)	≤4	8	≥16	≤16	14–15	≤13
Streptococcus pneumoniae (uniquement souches hors méningites, sensibles à la pénicilline)[2]	≤0,12	0,25 – 0,5	≥1	–	–	–
Streptococcus spp. (autres que S. pneumoniae[3])	–	–	–	–	–	–
Haemo	≤4	–	–	–	–	–

philus spp.[1], *						
Germes anaérobies**	≤4	8	≥16	–	–	–

[1] Comme l'on ne dispose pas actuellement de données sur les souches résistantes, il n'est pas possible de définir d'autres catégories que celle de «sensible». Si des souches présentent des CMI ne pouvant pas être considérées comme celles de germes sensibles, ces souches doivent être données à un laboratoire de référence pour des tests supplémentaires.
[2] Les souches de *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline selon le test des disques à l'oxacilline ou selon la CMI de pénicilline (zone d'un diamètre ≥20 mm sur disque à 1 µg d'oxacilline ou CMI de pénicilline ≤0,06 µg/ml) peuvent être considérées comme sensibles à l'imipénem. Un test de diffusion sur disque à l'imipénem n'est pas recommandé, étant donné qu'on ne dispose pas de critères d'interprétation. Les isolats avec un diamètre de zone ≤19 mm avec 1 µg d'oxacilline doivent être testés pour l'imipénem en utilisant une méthode de détermination de la CMI.

[3] Les *Streptococcus* spp. autres que *S. pneumoniae* qui sont sensibles à la pénicilline (diamètre de zone ≥24 mm sur disque à 10 unités de pénicilline [uniquement streptocoques bêta-hémolytiques] ou CMI de pénicilline ≤0,12 µg/ml [streptocoques bêta-hémolytiques et groupe viridans]) peuvent être considérés comme sensibles à l'imipénem. Il n'existe pas de critères CLSI pour l'interprétation des tests de la CMI de l'imipénem pour les *Streptococcus* spp. bêta-hémolytiques ou les streptocoques du groupe viridans.

* Ces standards d'interprétation sont applicables à la méthode de microdilution en bouillon de culture avec utilisation de HTM (*Haemophilus* Test Medium) inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à température ambiante de 35 °C pendant 20 à 24 heures.

** Ces standards d'interprétation ne s'appliquent qu'à la dilution en milieu d'agar avec utilisation de *Brucella* Agar – complété par addition d'hémine, de vitamine K1 et de 5% de sang défibriné ou de «laked sheep blood», inoculé avec une suspension de colonie directe – ou d'une culture fraîche de 6 ou de 24 h en milieu enrichi de thioglycolate, incubé pendant 42 à 48 heures en flacon de verre anaérobie ou en chambre à une température de 35 à 37 °C.

Une évaluation d'un germe comme «sensible» signifie que le pathogène est inhibé si l'antibiotique atteint les concentrations sanguines usuelles. Une évaluation de «sensibilité intermédiaire» signifie que le résultat est ambigu et que le test doit être répété si le micro-organisme n'est pas pleinement sensible à d'autres médicaments pouvant être envisagés du point de vue clinique. Cette catégorie inclut la possibilité d'une utilisation lors d'infections dans des zones du corps dans lesquelles le médicament s'accumule naturellement ainsi que dans les situations permettant le recours à des doses médicamenteuses élevées. Cette catégorie constitue aussi une zone tampon permettant d'éviter que des facteurs techniques mineurs puissent fortement fausser l'interprétation. Une évaluation d'un germe comme «résistant» signifie que le pathogène ne sera probablement pas inhibé par les concentrations sanguines usuelles de l'antibiotique. Dans de tels cas, on choisira d'autres traitements.

Contrôle de qualité

Les tests standardisés de sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes conçus pour le contrôle de qualité, permettant de contrôler les aspects techniques du procédé d'évaluation. La poudre standard de norfloxacine doit fournir les domaines de valeurs indiquées ci-dessous dans le tableau 4. Les micro-organismes pour le contrôle de qualité (souches QC) sont des souches spécifiques de micro-organismes dotées de caractéristiques biologiques intrinsèques. Les souches QC sont très stables et offrent ainsi un profil de sensibilité homogène et reproductible. Les souches spécifiques utilisées pour le contrôle microbiologique de qualité sont dépourvues d'importance clinique.

Tableau 4

Domaines acceptables dans le cadre du contrôle de la qualité pour l'imipenème

Souche QC	**ATCC®**	**Test de dilution (CMI en µg/ml)**	**Test de diffusion disques (diamètre de zone en mm)**
Enterococcus faecalis	29212	0,5–2	NA
Staphylococcus aureus	29213	0,015–0,06	NA
Streptococcus pneumoniae[1,2]	49619	0,03–0,12	NA
Escherichia coli	25922	0,06–0,25	26–32
Haemophilus influenzae[3]	49766	0,25–1	NA
Haemophilus influenzae*	49247	NA	21–29
Pseudomonas aeruginosa	27853	1–4	20–28
Bacteroides fragilis**	25285	0,03–0,25	NA
Bacteroides thetaiotaomicron**	29741	0,25–1	NA
Eubacterium lentum**	43055	0,5–2	NA

[1] Cet organisme est utilisé pour le contrôle de qualité des tests de sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* et de *Streptococcus spp.*

[2] Ces domaines concernant le contrôle de qualité sont applicables à *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, évalué par test de microdilution en bouillon de culture avec utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton avec 2 à 5% de sang de cheval hémolysé, inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à température ambiante de 35 °C pendant 20 à 24 heures.

[3] Ces domaines concernant le contrôle de qualité sont applicables à *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, évalué avec la méthode de microdilution en bouillon de culture avec utilisation de HTM (*Haemophilus* Test Medium) inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à température ambiante de 35 °C pendant 20 à 24 heures.

* Ces domaines concernant le contrôle de qualité sont applicables à *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, évalué par test de diffusion sur disque avec utilisation de HTM (*Haemophilus* Test Medium) Agar inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à 35 °C sous atmosphère de 5% de CO_2 pendant 16 à 18 heures.

** Ces domaines concernant le contrôle de la qualité ne s'appliquent qu'à la dilution en milieu d'agar avec utilisation de Brucella Agar – complété par addition d'hémine, de vitamine K1 et de 5% de sang défibriné ou de «laked sheep blood», inoculé avec une suspension de colonie directe – ou d'une culture fraîche de 6 ou de 24 h en milieu enrichi de thioglycolate, incubé pendant 42 à 48 heures en flacon de verre anaérobie ou en chambre à une température de 35 à 37 °C.

***Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST)*[e]**

Valeurs-seuils

Les valeurs-seuils de l'EUCAST pour les CMI de l'imipénem permettant de distinguer les pathogènes sensibles (S) des pathogènes résistants (R) sont les suivantes:

Enterobacteriaceae: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l.

Pseudomonas spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l.

Acinetobacter spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l.

Staphylococcus spp.: valeurs dérivant de la sensibilité à la méthicilline.

Enterococcus spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l.

Streptocoques des groupes A, B, C, G: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l.

Streptococcus pneumoniae: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l.

Haemophilus influenzae, Moraxalla catarrhalis: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l.

Germes anaérobies Gram négatifs: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l.

Valeurs-seuils non spécifiques à une espèce: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l.

Synergies/Antagonismes

Aminoglucosides

In vitro, l'activité antibactérienne de l'Imipénème et celle des aminoglucosides sont additives ou synergiques contre certaines bactéries Gram-positives, y compris Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus et Listeria monocytogenes.

Selon la méthode de dosage employée, l'association d'Imipénème et d'un aminoglucoside s'avère synergique contre la plupart des E. faecalis. Les études réalisées in vitro montrent une action synergique d'Imipénème en association avec des aminoglucosides contre quelques germes isolés de Pseudomonas aeruginosa.

Antibiotiques bêtalactames

In vitro, l'Imipénème exerce une action antagoniste contre l'activité antibactérienne d'autres antibiotiques bêtalactames.
L'importance clinique de cet antagonisme, constaté in vitro, n'est pas reconnaissable à ce jour. Néanmoins, Imipénème-Cilastatine Labatec ne devrait pas être administré en même temps que d'autres antibiotiques bêtalactames.

[a] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Seventh Edition. Approved Standard CLSI Document M7–A7. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

[b] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Ninth Edition. Approved Standard, CLSI Document M2–A9. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

[c] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria - Sixth Edition. Approved Standard, CLSI Document M11–A7. CLSI, Wayne, PA, January 2007.

[d] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth Informational Supplement. Approved Standard, CLSI Document M100-S17. CLSI, Wayne, PA, January 2007.

[e] Cette section contient les valeurs-seuils pour l'interprétation, définies par l'EUCAST. Elle contient également les données de sensibilité *in vitro* telles qu'elles ont été obtenues dans le cadre d'une étude de surveillance européenne avec collection de micro-organismes de septembre 2004 à mars 2006 dans 13 pays européens et analyse conformément aux valeurs-seuils et interprétations actuelles de l'EUCAST.

Pharmacocinétique

Imipénème

Distribution

Lors d'études effectuées chez des volontaires normaux, la perfusion intraveineuse d'Imipénème/cilastatine réalisée sur 20 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques maximales d'Imipénème situées entre 12 et 20 µg/ml (valeur moyenne de 17 µg/ml) pour une dose de 250 mg, entre 21 et 58 µg/ml (valeur moyenne de 39 µg/ml) pour une dose de 500 mg, et entre 41 et 83 µg/ml (valeur moyenne de 66 µg/ml) pour une dose de 1000 mg. Après l'application de ces doses, les valeurs plasmatiques de l'activité antimicrobienne de l'Imipénème se sont abaissées en l'espace de 4 à 6 heures jusqu'à 1 µg/ml ou moins.

La liaison aux protéines plasmatiques de l'Imipénème est de l'ordre de 20%.
Après administration par voie intraveineuse, l'Imipénème est bien distribué dans divers tissus et liquides corporels. Seule une faible concentration diffuse dans le liquide céphalo-rachidien. Les concentrations dans le LCR s'élevaient en général à 1–10% des concentrations sériques.

L'Imipénème franchit la barrière placentaire et diffuse dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique.

L'Imipénème est éliminé dans le lait maternel (voir sous «Grossesse/Allaitement»).

Métabolisme/Elimination

La demi-vie plasmatique de l'Imipénème était d'une heure. Près de 70% de l'antibiotique administré ont été retrouvés sous forme inchangée dans l'urine en l'espace de 10 heures. Plus tard, aucune trace du médicament n'a été décelée dans l'urine. Les concentrations urinaires d'Imipénème ont dépassé 10 µg/ml durant les 8 heures qui ont suivi l'application d'une dose de 500 mg d'Imipénème/cilastatine. Le reste de la dose administrée est apparu dans l'urine sous forme de métabolites dépourvus d'activité anti-bactérienne.

L'excrétion fécale de l'Imipénème est pratiquement nulle.

Chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale, aucune accumulation plasmatique ou urinaire d'Imipénème n'a été observée lorsqu'une dose d'Imipénème/cilastatine sodique a été administrée toutes les 6 heures.

Administré seul, l'Imipénème est métabolisé dans les reins par la déhydropeptidase I. Les quantités décelées dans l'urine varient d'un individu à l'autre, et se situent entre 5 et 40%, avec un taux moyen situé entre 15 et 20% dans plusieurs études.

Cilastatine

La cilastatine, inhibiteur spécifique de la déhydropeptidase I, inhibe efficacement le métabolisme de l'Imipénème, de telle sorte que lors de l'administration conjointe d'Imipénème et de cilastatine, on obtient des concentrations antibactériennes plasmatiques et urinaires efficaces d'Imipénème.

Distribution

Après une perfusion intraveineuse d'Imipénème/cilastatine sodique sur 20 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de cilastatine se sont situées entre 21 et 26 µg/ml (valeur moyenne de 22 µg/ml) pour une dose de 250 mg, entre 21 et 55 µg/ml (valeur moyenne de 42 µg/ml) pour une dose de 500 mg et entre 56 et 88 µg/ml (valeur moyenne de 72 µg/ml) pour une dose de 1000 mg.

La liaison de la cilastatine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 40%.

La cilastatine franchit la barrière placentaire et diffuse dans le sang du cordon ombilical et le liquide amniotique. On ignore si la cilastatine passe dans le lait maternel.

Métabolisme/Elimination

La demi-vie plasmatique de la cilastatine est d'environ une heure. Près de 70 à 80% de la dose de cilastatine ont été retrouvés dans l'urine sous forme inchangée au cours des 10 heures qui ont suivi l'administration d'Imipénème/cilastatine sodique. Plus aucune cilastatine n'a été décelée dans l'urine après 10 heures. Près de 10% sont apparus sous forme de métabolites N-acétylés, dotés d'une activité inhibitrice sur la déhydropeptidase comparable à celle de la substance mère. L'activité rénale de la déhydropeptidase I revient très vite à sa valeur normale après l'élimination de la cilastatine à partir de la circulation sanguine.

Tableau 5
Concentrations plasmatiques intraveineuses d'Imipénème (µg/ml)

Temps	500 mg i.v.
25 min	45,1
1 h	21,6
2 h	10,0
4 h	2,6
6 h	0,6
12 h	n.d.*

* n.d. = non décelable (moins de 0,3 µg/ml).

Cinétique dans des situations cliniques particulières

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie plasmatique de l'Imipénème comme celle de la cilastatine est allongée (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

Données précliniques

Des expériences sur des animaux ont montré que la toxicité rénale de l'Imipénème administrée seule est limitée. Une néphrotoxicité (caractérisée par une nécrose du tubule proximal) a été observée chez le lapin et le singe sous des doses élevées d'Imipénème.
Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration durant 6 mois de doses pouvant aller jusqu'à 180 mg/kg/jour chez des rats et de doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour chez des singes. Le lapin est plus sensible aux effets nephrotoxiques d'Imipénème que le singe.

Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration intraveineuse durant 14 semaines à des rats et durant 5 semaines à des singes de doses de cilastatine pouvant aller jusqu'à 500 mg/kg/jour. Chez des rats ayant reçu ≥1250 mg/kg/jour par voie sous-cutanée, une très légère dégénération du tubule rénal proximal, mais aucune nécrose du tubule proximal et une fonction rénale normale ont été observées après 5 semaines. Aucune modification n'a été observée dans d'autres tissus.

L'emploi de cilastatine et d'Imipénème dans un rapport 1:1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'Imipénème chez des rats et des singes, même sous des doses d'Imipénème de 360 mg/kg/jour ou de 180 mg/kg/jour (posologies néphrotoxiques sans l'administration simultanée de cilastatine). Cet effet protecteur a également été observé chez des singes lors d'un emploi durant 6 mois.
Il existe des indices laissant supposer que la cilastatine prévient la néphrotoxicité de l'Imipénème chez les animaux en empêchant l'entrée de l'Imipénème dans les cellules tubulaires.

Les études de génotoxicité, de reproduction et de tératogénicité n'ont permis de mettre en évidence aucun effet toxique.

Remarques particulières

Incompatibilités

Avertissement: Imipénème/cilastatine sodique n'est chimiquement pas compatible avec le lactate et ne devrait

donc pas être mis en solution avec un solvant contenant du lactate. Après dilution adéquate, Imipénème-Cilastatine Labatec peut cependant être administré par un système intraveineux utilisé pour la perfusion d'une solution de lactate.
Imipénème-Cilastatine Labatec ne doit pas être mélangé ou ajouté à d'autres antibiotiques.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Comme la plupart des antibiotiques bêtalactames disponibles actuellement, de faibles concentrations urinaires d'Imipénème/cilastatine sodique interfèrent avec des méthodes de dosage du glucose qui se fondent sur le sulfate de cuivre (p.ex. solution de Benedict, Clinitest), mais non sur la méthode d'oxydase du glucose.

Stabilité

Veuillez observer la date de péremption!

Remarques concernant le stockage

La poudre stérile doit être gardée à une température inférieure à 25 °C.

Stabilité des solutions d'Imipénème-Cilastatine Labatec prêtes à l'emploi

Le tableau 6 montre la durée de la stabilité d'Imipénème-Cilastatine Labatec après dilution dans 100 ml des solutions de perfusion choisies, tenu dans les conditions de conservation préconisées, à la température ambiante ou au réfrigérateur.

Tableau 6
Stabilité d'Imipénème-Cilastatine Labatec en solution

Solvant	Durée de stabilité Au réfrigérateur (4°C)	À température ambiante (25°C)
Solution isotonique de NaCl	24 h	4h
Sol. aqueuse de dextrose à 5%	24 h	4h
Sol. aqueuse de dextrose à 10%	24 h	4h
Dextrose à 5% + NaHCO3 à 0,02%	24 h	4h
Dextrose à 5% + NaCl à 0,9%	24 h	4h
Dextrose à 5% + NaCl à 0,45%	24 h	4h
Dextrose à 5% + NaCl à 0,225%	24 h	4h
Dextrose à 5% + KCl à 0,15%	24 h	4h
Mannitol 2,5%, 5% et 10%	24 h	4h

Remarques concernant la manipulation

Préparation de la solution destinée à la perfusion intraveineuse

Imipénème-Cilastatine Labatec pour perfusion i.v. est disponible sous forme de poudre stérile en flacons perforables de 20 ml. Chaque flacon perforable contient 500 mg d'Imipénème et 500 mg de cilastatine.

Imipénème-Cilastatine Labatec est tamponné avec du bicarbonate de sodium, dans le but d'obtenir une solution de pH situé entre 6,5 et 7,5. Il n'y aura aucune modification significative du pH de la solution lorsque celle-ci est préparée et utilisée conformément aux instructions.

Imipénème-Cilastatine Labatec contient 37,5 mg de sodium (1,6 mEq).

Reconstitution du flacon perforable de 20 ml: le contenu du flacon perforable doit être mis en suspension et transféré dans une solution de perfusion appropriée, de 100 ml. À cette fin, près de 10 ml de la solution de perfusion appropriée sont placés dans le flacon perforable (voir solvant sous «Stabilité d'Imipénème-Cilastatine Labatec en solution», Tableau 6). Bien agiter et remettre la suspension obtenue dans la solution de perfusion. *Attention:* cette suspension ne convient pas pour une perfusion directe. Répétez cette procédure avec 10 ml de solution de perfusion de plus, afin de garantir le transfert de la totalité du contenu du flacon dans le solvant. La solution de perfusion ainsi obtenue doit être agitée jusqu'à devenir limpide.

Numéro d'autorisation

59764 (Swissmedic).

Présentation

Imipénème-Cilastatine Labatec substance sèche, flacons perforables (20 ml): 10 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).
(Fabriqué par Facta Farmaceutici, Italie, pour Labatec-Pharma S.A, 1217 Meyrin, Suisse)
Mise à jour de l'information

Mars 2010.